

SFAR
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



Revue générale

Amélioration de la perfusion des organes vitaux par la valve d'impédance inspiratoire et le concept de pompe respiratoire : rationnel physiologique et application clinique



Improving vital organs perfusion by the respiratory pump: Physiology and clinical use

N. Segal ^{a,*}, D. Yannopoulos ^b, J. Truchot ^a, S. Laribi ^a, P. Plaisance ^a, V.A. Convertino ^c

^a Service des urgences, hôpital Lariboisière, S2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^b Department of Medicine Cardiovascular Division, and Department of Neurology, University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, MN 55455, États-Unis

^c United States Army Institute of Surgical Research, 3698, Chambers Pass, Fort Sam, Houston, TX 78234-6315, États-Unis

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 17 juillet 2012
Accepté le 3 mai 2013

Mots clés :
Choc hémorragique
Pression intrathoracique
Valve d'impédance inspiratoire
Collapsus cardiovasculaire
Arrêt cardiaque

Keywords:
Hemorrhagic shock
Intrathoracic pressure
Impedance threshold device
Cardiovascular collapse
Cardiac arrest
Resuscitation

RÉSUMÉ

Objectif. – Dans cette revue de la littérature, nous nous proposons de décrire les effets physiologiques de la pompe respiratoire pour améliorer la perfusion des organes vitaux. L'utilisation de la pompe respiratoire se fait en augmentant la négativation de la pression thoracique.

Sources des données. – Medline et MeSH database.

Sélection des travaux. – L'ensemble des publications obtenues de niveau de preuve I à III a été retenu. **Extraction des données.** – Les articles ont été analysés par rapport aux modifications physiologiques provoquées par les différentes méthodes de modification de la pression intrathoracique.

Synthèse des données. – La fonction primaire de la respiration est de permettre l'échange des gaz respiratoires. Les études expérimentales et cliniques centrées sur la respiration fournissent des éléments physiologiques pour comprendre que la ventilation a également des effets sur l'hémodynamique. La valve d'impédance inspiratoire crée une faible résistance à l'inspiration entraînant une négativation de la pression intrathoracique jusqu'à -7 cmH₂O. Cela induit une augmentation du retour veineux, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et de la pression artérielle (PA), une diminution de la pression intracrânienne, une réinitialisation du baroréflexe cardiaque ainsi qu'une augmentation du gradient de perfusion des organes.

Conclusion. – L'utilisation de cette pompe respiratoire permettrait de contribuer positivement au traitement des pathologies liées à l'hypotension artérielle telles que le choc hémorragique, l'hypotension orthostatique, le choc septique et l'arrêt cardiaque.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objective. – In this article, we review the effects of the respiratory pump to improve vital organ perfusion by the use of an inspiratory threshold device.

Data sources. – Medline and MeSH database.

Study selection. – All papers with a level of proof of I to III have been used.

Data extraction. – The analysis of the papers has focused on the physiological modifications induced by intrathoracic pressure regulation.

Data synthesis. – Primary function of breathing is to provide gas exchange. Studies of the mechanisms involved in animals and humans provide the physiological underpinnings for “the other side of breathing”: to increase circulation to the heart and brain. We describe studies that focus on the fundamental relationship between the generation of negative intrathoracic pressure during inspiration through a low-level of resistance created by an impedance threshold device and the physiologic effects of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.segal@lrb.aphp.fr (N. Segal).

Report Documentation Page				Form Approved OMB No. 0704-0188	
Public reporting burden for the collection of information is estimated to average 1 hour per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden, to Washington Headquarters Services, Directorate for Information Operations and Reports, 1215 Jefferson Davis Highway, Suite 1204, Arlington VA 22202-4302. Respondents should be aware that notwithstanding any other provision of law, no person shall be subject to a penalty for failing to comply with a collection of information if it does not display a currently valid OMB control number.					
1. REPORT DATE 01 SEP 2013		2. REPORT TYPE N/A		3. DATES COVERED -	
4. TITLE AND SUBTITLE Improving vital organs perfusion by the respiratory pump: physiology and clinical use				5a. CONTRACT NUMBER	
				5b. GRANT NUMBER	
				5c. PROGRAM ELEMENT NUMBER	
6. AUTHOR(S) Segal N., Yannopoulos D., Truchot J., Laribi S., Piasance P., Convertino V. A.,				5d. PROJECT NUMBER	
				5e. TASK NUMBER	
				5f. WORK UNIT NUMBER	
7. PERFORMING ORGANIZATION NAME(S) AND ADDRESS(ES) United States Army Institute of Surgical Research, JBSA Fort Sam Houston, TX				8. PERFORMING ORGANIZATION REPORT NUMBER	
9. SPONSORING/MONITORING AGENCY NAME(S) AND ADDRESS(ES)				10. SPONSOR/MONITOR'S ACRONYM(S)	
				11. SPONSOR/MONITOR'S REPORT NUMBER(S)	
12. DISTRIBUTION/AVAILABILITY STATEMENT Approved for public release, distribution unlimited					
13. SUPPLEMENTARY NOTES					
14. ABSTRACT					
15. SUBJECT TERMS					
16. SECURITY CLASSIFICATION OF:			17. LIMITATION OF ABSTRACT UU	18. NUMBER OF PAGES 8	19a. NAME OF RESPONSIBLE PERSON
a. REPORT unclassified	b. ABSTRACT unclassified	c. THIS PAGE unclassified			

a respiratory pump. A decrease in intrathoracic pressure during inspiration through a fixed resistance resulting in an intrathoracic pressure of -7 cmH₂O has multiple physiological benefits including: enhanced venous return, cardiac stroke volume and aortic blood pressure; lower intracranial pressure; resetting of the cardiac baroreflex; elevated cerebral blood flow oscillations and increased tissue blood flow/pressure gradient.

Conclusion. – The clinical and animal studies support the use of the intrathoracic pump to treat different clinical conditions: hemorrhagic shock, orthostatic hypotension, septic shock, and cardiac arrest.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La respiration possède plusieurs rôles physiologiques, le plus connu concernant les phénomènes d'échange gazeux. Depuis quelques années, un autre versant de la respiration a été décrit. Il considère les effets de l'inspiration comme contrôle d'une large gamme de processus physiologiques faisant partie de réflexes innés de préservation et qui permettent de maintenir les perfusions coronaire et cérébrale. Plus récemment, le concept de la respiration avec un faible niveau de résistance inspiratoire a permis d'étudier les mécanismes physiologiques permettant l'utilisation de la pompe respiratoire. La respiration va ainsi participer non seulement aux phénomènes d'échange gazeux, mais également elle va améliorer le débit sanguin vers les organes vitaux dans le cadre des arrêts cardiaques, des chocs septiques et hypovolémiques et des polytraumatisés. Dans cette revue de la littérature, nous nous proposons de décrire les effets physiologiques de la pompe respiratoire pour améliorer la perfusion des organes vitaux. L'utilisation de la pompe respiratoire se fait en augmentant la négativation de la pression thoracique.

2. Acquisition des données

2.1. Modalités de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a concerné les publications en langues française et anglaise des 30 dernières années. Nous avons extrait 127 références des bases de données Medline et MeSH database en croisant les mots clés suivants : *airway resistance/physiology* ; *blood pressure/physiology* ; *cardiopulmonary resuscitation* ; *cardiovascular collapse* ; *cardiac output* ; *cardiography* ; *impedance/instrumentation* ; *cardiopulmonary resuscitation/instrumentation/methods* ; *hypotension* ; *orthostatic/prevention & control/therapy* ; *heart rate/physiology* ; *hemorrhagic shock* ; *intrathoracic pressure* ; *impedance threshold device* ; *lower-body negative pressure* ; *lung/physiology* ; **respiration* ; **resuscitation* ; *stroke volume* ; *shock*. Parmi ceux-ci, 57 articles ont été retenus.

2.2. Modalités de sélection des articles

Les publications de niveau de preuve I à III ont été retenues :

- niveau I : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- niveau II : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- niveau III : études cas-témoins.

2.3. Modalités d'extraction des données

Les articles ont été analysés par rapport aux modifications physiologiques provoquées par les différentes méthodes de modification de la pression intrathoracique (PIT).

3. Synthèse des données

3.1. Historique

Depuis Kouwenhoven en 1960, plusieurs théories de la physiopathologie du traitement de l'arrêt cardiaque ont été développées [1]. La première théorie, dite de la pompe cardiaque, était basée sur la compression du cœur entre le sternum et le rachis. L'objectif de la réanimation cardiopulmonaire (RCP) dans cette théorie est d'augmenter la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). À cette époque, les auteurs s'intéressaient principalement à l'amélioration de la systole comme paramètre d'efficacité de la RCP. Les théories de pompe cardiaque et de pompe thoracique ont été élaborées dans la rubrique de la RCP donc chez les patients uniquement en arrêt cardiaque. La théorie de la pompe respiratoire se différencie des deux premières, car elle s'intéresse non seulement au patient en arrêt cardiaque, mais également au patient vivant et potentiellement en état de choc. Elle décrit également l'interaction cœur-poumon due aux efforts ventilatoires d'un patient en ventilation spontanée et ses effets sur la circulation. Cette négativation est passée initialement par l'utilisation d'une ventouse appliquée sur la paroi thoracique antérieure pour traiter l'arrêt cardiaque. Le cas clinique initial qui a indirectement inspiré le concept d'exploitation de la pompe respiratoire pour améliorer la circulation était celui d'un patient en arrêt cardiaque qui a été réanimé avec une ventouse de type « débouche évier » par des membres de sa famille [2]. Le sang est éjecté du cœur vers le cerveau lors des compressions thoraciques et l'air est aspiré dans les poumons lors de la décompression active par traction sur la ventouse. Un appareil nommé Cardiopump™ a été ainsi conçu sur ce principe définissant une nouvelle technique nommée compression-décompression active centrée sur l'optimisation du remplissage diastolique en fin de décompression active.

Dans un deuxième temps, un autre produit basé sur le même principe de négativation de la PIT lors de la décompression a été inventé : la valve d'impédance inspiratoire (VII). Cette valve peut se placer sur un masque ou à l'extrémité d'une sonde d'intubation. Elle contient un diaphragme en silicone très compliant. Lors d'une négativation de PIT (fin de décompression thoracique lors d'un massage cardiaque externe), ce diaphragme vient fermer l'extrémité distale de cette valve, empêchant ainsi l'entrée de gaz frais et créant l'équivalent d'une manœuvre de Mueller. En limitant l'entrée de l'air dans les poumons en fin de décompression au moyen de cette valve, la négativation de la PIT est accentuée (seuil

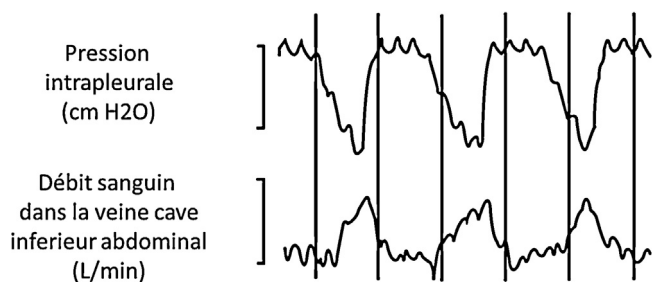


Fig. 1. Relation pression intrathoracique – retour veineux. Adapté de la référence [7].

d'ouverture jusqu'à $-15\text{cmH}_2\text{O}$), amplifiant ainsi l'effet sur le retour veineux et donc sur l'amélioration de la perfusion des organes vitaux.

En fait, ces principes de CardiopumpTM et de VII, basés sur la théorie de la pompe thoracique et sur l'augmentation primitive du retour veineux par dépression respiratoire, ont permis de redécouvrir un concept connu depuis plusieurs décennies et que l'on retrouve entre autres dans le « dernier soupir » (*gasp*). En effet, le *gasp* est un réflexe primitif qui abaisse la PIT, introduit des gaz respiratoires dans les poumons, augmente le retour veineux ainsi que la FEVG et abaisse la pression intracrânienne (PIC). Les pressions de perfusion coronaire et cérébrale sont ainsi augmentées. Des études ont montré que les patients en arrêt cardiaque ayant une respiration agonique avaient de meilleures chances de survie [3–6]. Par ailleurs, dès 1967, Moreno et al. [7] ont montré une relation inverse entre les variations de la PIT et celles du retour veineux (Fig. 1).

3.2. Valve d'impédance inspiratoire

La VII est une valve en plastique à usage unique qui peut être connectée à un masque facial ou à une sonde d'intubation trachéale. Cette valve a un diaphragme à ressort qui exige d'atteindre un seuil de « pression d'ouverture » (en fin de décompression thoracique lors d'un massage cardiaque externe ou lors de l'inspiration chez un patient en ventilation spontanée) avant de s'ouvrir pour permettre l'écoulement de l'air (Fig. 2). Pendant la compression thoracique (RCP) ou pendant l'expiration, le gaz expiré peut franchir l'orifice de ventilation sans résistance.

L'ajustement de la constante du ressort dicte le niveau de résistance à l'entrée de gaz frais. Cet ajustement est différent chez le patient en arrêt cardiaque comparé au patient vivant et respirant

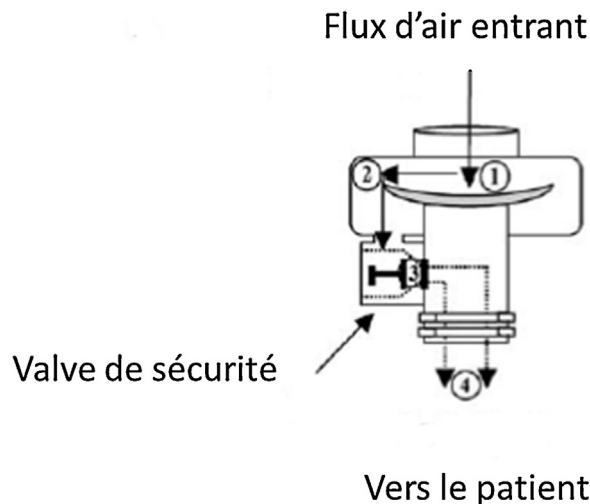


Fig. 2. Schéma d'une valve d'impédance inspiratoire. Pendant l'inspiration spontanée, la valve se ferme (étape n° 1). Le flux d'air contourne la valve vers une membrane de sécurité (étape n° 2). Lorsque la pression intrathoracique dépasse le seuil d'ouverture, la soupape de sécurité s'ouvre (étape n° 3). L'air atteint le sujet (étape n° 4). Lors de l'expiration, la valve qui s'était fermée lors la première étape s'ouvre et l'air peut sortir sans résistance. Un port permet d'apporter un appoint en oxygène.

Adapté de la référence [16].

spontanément. Dans le premier cas, l'entrée de gaz se fait par induction d'une pression positive secondaire à l'insufflation au ballon ou par le respirateur. La valve n'induit alors aucune résistance pendant cette période sauf si, chez un patient en arrêt cardiaque, l'association d'une insufflation et d'une décompression thoracique importante induit finalement une baisse importante de la PIT allant jusqu'à la négativer. Dans ce cas, la valve se ferme et empêche le gaz frais d'entrer. La VII créant une résistance lors de la phase inspiratoire, elle doit être retirée lors du retour à une circulation spontanée afin qu'il n'y ait pas d'interférence entre celle-ci et la ventilation générée par le respirateur voire la ventilation spontanée du patient. La Fig. 3A montre comment la VII (ResQPOD[®], Advanced Circulatory Systems Inc., Roseville, Minnesota) est connectée dans le circuit respiratoire chez les patients en arrêt cardiaque.

La valve d'impédance a secondairement subi des modifications de seuil d'ouverture afin d'être applicable chez les patients en ventilation spontanée, dans ce cadre la valve a été utilisée pour traiter l'hypotension artérielle avec le même but d'améliorer le

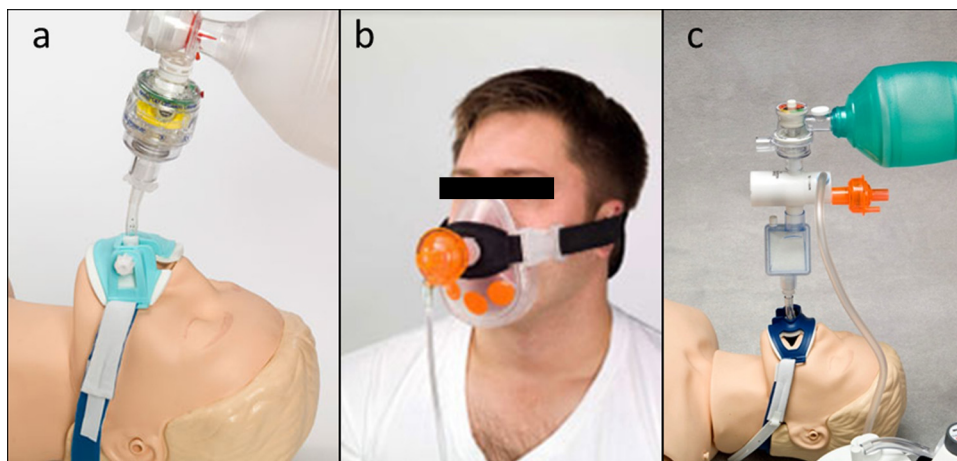


Fig. 3. Différents modèles de valves d'impédances inspiratoires : a : ResQPOD[®] pour une réanimation cardiopulmonaire ; b : ResQGARD[®] en cours d'utilisation par un patient en ventilation spontanée ; c : CirQLator[®] dans un circuit avec un ballon de réanimation.

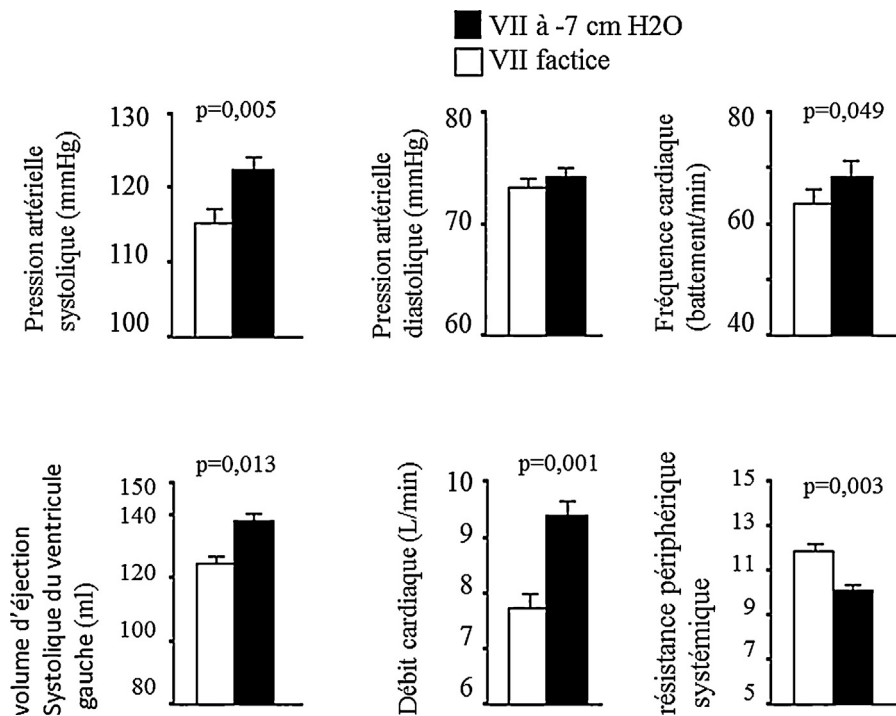


Fig. 4. Pression artérielle systolique et diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique du ventricule gauche, débit cardiaque et résistance périphérique systémique chez 20 sujets humains respirant à travers une valve d'impédance inspiratoire (VII) à -7 cmH₂O ou VII factice. Les barres de données représentent les valeurs moyennes \pm la déviation standard. Toutes les différences sont statistiquement significatives. Adapté de la référence [9].

retour veineux. Le seuil de déclenchement est moins élevé que chez le patient en arrêt cardiaque (-10 cmH₂O dans les arrêts cardiaques, -7 cmH₂O chez les patients en ventilation spontanée) afin de ne pas induire une fatigue des muscles respiratoires au cours de l'inspiration. Chez ces patients en hypotension symptomatique, la valve doit être retirée une fois l'hémodynamique restaurée. La Fig. 3B montre comment la VII (ResQGARD[®], Advanced Circulatory Systems Inc.) est utilisée par un patient respirant spontanément.

3.3. Mécanismes régissant l'hémodynamique. Efficacité de la pompe respiratoire chez le patient en ventilation spontanée

3.3.1. Effet sur l'hémodynamique centrale

La première expérience a été conçue pour vérifier, chez l'homme sain, l'effet sur l'hémodynamique de la respiration spontanée à travers un faible niveau de résistance inspiratoire en position couchée au repos [8–10]. La PA, les fréquences cardiaque et respiratoire ont été mesurées chez 20 sujets pendant qu'ils respiraient à travers une ResQGARD[®] avec une résistance fixée à -7 cmH₂O ou une valve de simulation sans résistance. Comparée à la valve simulée, la ResQGARD[®] active produit un débit cardiaque, une PA systolique, une FEVG et une fréquence cardiaque plus élevés (Fig. 4). Ces premières études ont montré que le principal mécanisme responsable de l'élévation de la PA associe une PIT plus négative, une augmentation du retour veineux, et de la FEVG.

3.3.2. Tolérance et effets hémodynamiques de la valve d'impédance inspiratoire dans un modèle d'hypovolémie centrale chez le sujet sain

Les expériences suivantes portaient sur l'étude de la tolérance et la réponse à l'hypovolémie induite par une hémorragie aiguë [8,10,11]. Elles ont été effectuées chez des sujets sains dans un modèle expérimental de simulation d'hémorragie progressive chez l'homme, en appliquant une pression négative sur la partie

inférieure du corps (modèle qui fournit une méthode unique pour réduire le retour veineux et le débit cardiaque). Les sujets respiraient à travers deux valves avec des niveaux différents de résistances à l'inspiration (respectivement de -7 et -12 cmH₂O).

La VII a significativement amélioré l'hémodynamique avec les deux niveaux de résistance. Il n'y avait pas de différence significative d'amélioration entre les deux niveaux. Cependant, la valve à -7 cmH₂O a été bien tolérée par tous les sujets, alors qu'ils ont présenté une difficulté à terminer le protocole à -12 cmH₂O [8]. Une autre étude a analysé les effets de la valve sur la fonction pulmonaire et a montré que l'utilisation de celle-ci

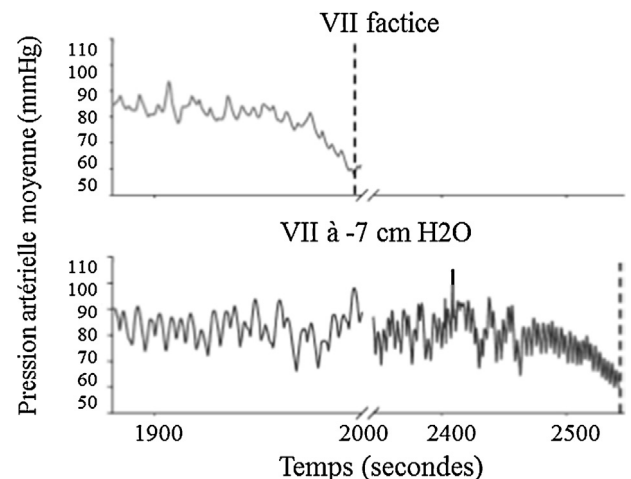


Fig. 5. Tracé représentant la tension artérielle batttement cardiaque par batttement cardiaque chez le même sujet respirant à travers une valve d'impédance inspiratoire (VII) à -7 cmH₂O ou VII factice au cours des deux dernières minutes d'exposition à une pression négative du bas du corps avant collapsus cardiovasculaire. Adapté de la référence [15].

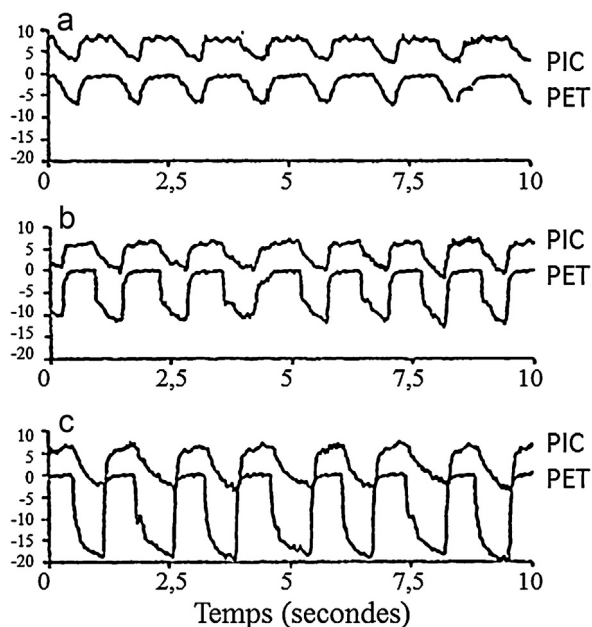


Fig. 6. Pression endotrachéale (PET) et pression intracrânienne (PIC) chez un cochon ; a : niveau de base ; b : qui respire respirant à travers une valve d'impédance inspiratoire (VII) à -10 mmHg ; ou c : -15 mmHg. Adapté de la référence [19].

augmentait le travail respiratoire sans modification de la fréquence respiratoire, du volume courant ou du volume minute expiré [10].

Des études chez l'animal ont montré une augmentation significative de la PA, du débit cardiaque et de la durée de survie après une hypotension induite par hémorragie à l'aide d'une ResQGARD® [12–14]. Pour déterminer s'il y avait des effets similaires chez l'homme, des sujets sains ont été exposés progressivement à une pression négative du bas du corps [15]. Les sujets ont subi deux sessions expérimentales dans lesquelles la valve (randomisée active ou fictive) a été utilisée, associée à une pression négative du bas du corps à un niveau moins important que celui qui avait produit une décompensation hémodynamique lors d'un pré-test de tolérance.

La PA systolique, au moment de la décompensation hémodynamique, était similaire avec la valve active ou fictive, cependant la décompensation est survenue plus tardivement avec une valve active ($p = 0,006$; Fig. 5) [15]. En d'autres termes, l'exploitation de la pompe respiratoire dans ce modèle humain d'hémorragie a permis une élévation de la PA et une meilleure tolérance sur une plus longue période de stress hémodynamique.

3.3.3. Utilisation de la pompe respiratoire pour traiter l'hypotension orthostatique

La capacité de protection à court terme de la VII contre une hypotension orthostatique a également été évaluée lors d'un test postural (squat/stand test ; debout – accroupi–debout) [16]. L'hypotension a été atténuée par la valve par rapport au test sans valve et a été associée à une augmentation de la PA moyenne, de la FEVG et du débit cardiaque ($p < 0,04$) ainsi qu'à une réduction des symptômes orthostatiques.

3.3.4. Réinitialisation du baroréflexe cardiaque

S'appuyant sur les résultats sus-décrits, la série d'études suivantes a examiné l'effet de la respiration avec un faible niveau de résistance inspiratoire sur la réinitialisation du baroréflexe cardiaque. L'inspiration, à travers une VII avec un seuil d'ouverture à -7 cmH₂O, n'a pas réduit la fréquence cardiaque ou modifié la sensibilité du baroréflexe cardiaque [8]. L'absence d'une réduction

réflexe de la fréquence cardiaque avec une PA systolique augmentée a appuyé le concept d'une réinitialisation du baroréflexe cardiaque à un palier de sensibilité sympathique plus élevé. Ainsi, cette réinitialisation par palier offre l'avantage physiologique de permettre une augmentation de la fréquence cardiaque, même en présence d'une PA élevée, et contribue ainsi à l'amélioration du débit cardiaque.

La capacité de la pompe respiratoire à modifier favorablement la régulation de la PA médiée par le baroréflexe a été démontrée dans un modèle expérimental de simulation d'hémorragie progressive chez l'homme, en appliquant une pression négative sur la partie inférieure du corps qui fournit une méthode unique pour réduire le retour veineux et le débit cardiaque [17]. Cette méthode a été appliquée jusqu'à ce que le sujet éprouve une décompensation hémodynamique, définie par une chute précipitée de la PA systolique et l'apparition des symptômes présyncopaux tels que transpiration, nausées et étourdissements. Avec ce modèle, lors de la phase de compensation, la relation stimulus/réponse entre la PA et les oscillations de l'activité nerveuse musculaire sympathique était plus étroitement couplée à des réductions du volume sanguin, alors que la décompensation hémodynamique peut refléter un découplage (c'est-à-dire une cohérence réduite) entre la PA et l'activité musculaire sympathique [18]. Au final, l'optimisation de la pompe respiratoire peut maintenir le couplage de l'oscillation autonome et retarder l'apparition d'une décompensation hémodynamique suite à une hypovolémie. Il y a un nombre croissant de preuves expérimentales chez l'homme en faveur de l'usage thérapeutique de la pompe respiratoire pour le traitement de l'hypotension et l'hypovolémie. Plusieurs de ces études ont été réalisées en collaboration avec la National Aeronautics and Space Administration (NASA), car les astronautes souffrent souvent d'hypotension orthostatique sévère suite à un vol spatial prolongé puis à la réexposition à la force gravitationnelle de la Terre.

3.3.5. Effet de la pompe respiratoire sur la perfusion cérébrale

Un des effets de la pompe respiratoire est l'interaction entre les variations de PIT et la circulation sanguine cérébrale. L'observation que l'inspiration à travers un faible niveau de résistance inspiratoire permet de retarder l'apparition des symptômes liés à l'hypotension orthostatique a été la base de l'hypothèse que la pompe respiratoire permettrait d'améliorer la perfusion cérébrale [16].

En plus de ses effets sur la dynamique de la vitesse sanguine cérébrale, des études animales ont montré qu'une baisse de la PIT entraînait immédiatement une réduction proportionnelle de la PIC (Fig. 6) [19]. Guerci et al. [20] ont étudié les différentes voies de transmissions possibles de la PIT vers l'espace intracrânien. Ceux-ci ont montré qu'une proportion relativement constante de la PIT est transmise à l'espace intracrânien. La transmission de la pression du thorax vers l'espace intracrânien se fait le long des veines vertébrales longitudinales et du liquide céphalorachidien probablement par les trous intervertébraux. Les veineuses jugulaires ne seraient pas impliquées dans la transmission de pression. Cela suggère une concordance élevée entre les changements des pressions intrathoracique et intracrânienne, ce qui pourrait avoir d'importantes implications dans les pathologies qui modifient la perfusion cérébrale aussi bien en ventilation spontanée qu'en ventilation en pression positive.

3.3.6. Effet de la pompe respiratoire sur le versant veineux

En plus d'augmenter la perfusion en « poussant » le sang à travers les tissus avec un DC et une PA systolique plus élevée, un autre mécanisme à l'étude est de savoir si l'inspiration à travers un faible niveau de résistance « aspire » aussi le sang à travers les tissus vers le système veineux par effet siphon. Cela est suggéré par les

résultats hémodynamiques montrés sur la Fig. 1. La pression veineuse est un facteur déterminant de la perfusion des organes. En abaissant la PIT et, par conséquent, la pression veineuse, il est probable que les efforts inspiratoires accélèrent le passage du sang à travers le lit capillaire par un effet de vide aspiratif généré dans le thorax. Ces relations ont amené à considérer que le vide créé par la pompe respiratoire entraîne une « cascade » d'effet qui augmente le flux sanguin en maximisant le gradient de pression dans la circulation des organes vitaux.

Les résultats dans un modèle animal d'hémorragie soutiennent le concept qu'une réduction de la PIT diminue la pression atriale droite, qui à son tour attire plus de sang veineux dans le thorax [12,15]. En plus de l'augmentation de la PA liée à une augmentation de la précharge cardiaque, l'abaissement de la pression auriculaire droite induite par la baisse de la PIT peut être un élément majeur contribuant à augmenter la pression motrice pour maintenir une perfusion tissulaire adéquate. En nous basant sur ces observations dans le cœur et le cerveau, nous avons émis l'hypothèse que la respiration à travers un faible niveau de résistance inspiratoire améliore de manière globale la circulation des organes vitaux, en augmentant le flux postcapillaire lors de la baisse de la PIT et en augmentant le volume d'éjection systolique donc de la PA précapillaire [21,22].

L'action de la négativation de la PIT par le biais de la VII entraîne une augmentation du retour veineux soit par chasse du sang à partir des gros troncs veineux très compliants et secondairement des veinules, soit directement par aspiration du sang à partir du secteur postcapillaire. Cette aspiration sanguine entraîne une élévation de précharge gauche induisant ainsi l'augmentation significative du débit cardiaque. L'observation que la VII a augmenté l'amplitude et la durée de la vitesse du sang cérébral et retardé l'apparition des symptômes malgré la présence d'une hypotension relative est compatible avec cette notion [23].

3.3.7. Effet de la pompe respiratoire sur la microcirculation

Des études chez l'animal et chez l'homme ont montré qu'il peut exister une dissociation entre la macro- et la microcirculation. Ainsi en particulier la PA peut être normale, mais la microcirculation peut être altérée [24,25]. Cela a conduit au concept de réanimation fondé sur des paramètres microcirculatoires et non pas des éléments macrocirculatoires [26,27]. Or les catécholamines permettent une amélioration de la PA, mais au prix d'une vasoconstriction et donc d'une baisse de la perfusion tissulaire réelle [28]. Récemment, une étude a montré que la négativation de la PIT permet d'améliorer les paramètres macro- et microcirculatoires [29].

3.4. Applications cliniques de la pompe respiratoire

La respiration spontanée à travers un faible niveau de résistance inspiratoire a fait l'objet de récentes études cliniques [30–34]. Les séries d'expériences les plus larges ont été réalisées dans le cadre de la RCP, où la baisse de la PIT est générée par la réexpansion du thorax durant la phase de décompression de la RCP, lorsque la VII empêche les gaz respiratoires d'entrer dans le thorax. Chez les animaux et les patients en arrêt cardiaque traités par RCP standard, l'augmentation de la négativation de la PIT pendant la phase de décompression avec une résistance inspiratoire double le débit sanguin vers le cœur et le cerveau, la PA et augmente significativement la survie à long terme sans séquelle neurologique [35–37]. Pendant la RCP, il y a un effet synergique quand la RCP est réalisée avec une décompression active [31]. Au cours des arrêts cardiaques, les effets obtenus par la valve sont aussi efficaces à travers un masque qu'à travers une sonde d'intubation orotrachéale [38].

Une VII à -7 cmH₂O a été récemment étudiée chez des patients hypotensifs dans de multiples étiologies : hypotensions orthostatiques secondaires à une dysautonomie, dons de sang, hémorragies, déshydratation et chez les patients en dialyse rénale [39–41]. Dans tous les cas, la VII a amélioré l'état hémodynamique des patients.

Il existe quelques limitations à l'utilisation clinique des VII. Les patients en ventilation spontanée doivent être capables de respirer spontanément et sans difficulté. Si le patient a des difficultés respiratoires, le travail supplémentaire de respiration à travers un faible niveau de résistance inspiratoire peut augmenter la détresse respiratoire. Si le patient a une insuffisance cardiaque et un œdème pulmonaire, l'augmentation du retour veineux pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque. Enfin, chez le patient présentant une hémorragie toujours active ou contrôlée, l'application de la VII pourrait accélérer l'hémorragie. Cependant aucune étude animale ou sur l'homme ne fournit des preuves à l'appui de cette limite potentielle.

Chez le patient en arrêt cardiaque, cette technique a également induit, chez certains patients, des œdèmes alvéolaires vraisemblablement dus aux variations très importantes de delta de PIT pendant les phases de compression et décompression. Ces œdèmes, régressifs sous ventilation mécanique, n'ont jamais altéré la survie ni la morbidité secondaire des patients ayant été récupérés. Pour pallier à cet effet secondaire, le seuil d'ouverture de la valve est passé de -20 à -10 cmH₂O.

3.5. Perspectives

Le mécanisme de ventilation avec pression négative peut être encore amélioré par un régulateur de PIT (RPI, CirQlator[®], Advanced Circulatory Systems Inc., Fig. 3C), qui peut être utilisé chez des patients en ventilation mécanique. Ce régulateur est inséré entre le patient et une source de ventilation qui permet de délivrer une ventilation en pression positive et génère ensuite un processus continu de pression négative allant jusqu'à -12 cmH₂O par l'extraction active de gaz respiratoire entre les épisodes d'insufflation en PPV. À l'intérieur du RPI, un piston permet une ventilation en pression positive depuis une source externe. Le piston se referme immédiatement à la fin de « l'inspiration » en pression positive et les voies aériennes du patient sont soumises à une pression négative générée par une source externe de vide, qui est régulée à un niveau de pression spécifique par une VII. Avec le RPI, la diminution de la PIT après chaque respiration à pression positive améliore le flux sanguin veineux vers le cœur, le DC, la PA systémique, le FEVG et la pression de perfusion cérébrale (PPCe) et abaisse la PIC. La RPI a été étudiée dans différents modèles animaux : arrêt cardiaque, chocs hémorragiques et septiques, hypertension intracrânienne post-traumatique et dans la combinaison choc/arrêt cardiaque sur choc hémorragique [2,19,21,42–51].

Il est possible que cette approche ne puisse pas être utilisée chez les patients ayant une lésion pulmonaire aiguë, une BPCO ou avec hypoxémie importante, sans l'ajout de pression expiratoire positive après une période de PIT négative lors de la phase expiratoire. Les études menées sur cette approche triphasique (pression positive lors de l'insufflation, pression négative pour améliorer la circulation puis pression expiratoire positive pour empêcher une atelectasie) sont en cours. Actuellement, la gestion des soins intensifs des patients avec un traumatisme cérébral et une hémorragie est basée sur le maintien d'une PPCe adéquate pour prévenir les lésions cérébrales secondaires. Comme la PPCe est calculée en soustrayant la PIC de la pression artérielle moyenne (PAM), il peut être facilement apprécié qu'une modalité de traitement qui

Tableau 1

Indication des différentes valves d'impédances inspiratoires.

	ResQPOD® (pour patient en arrêt cardiaque)	ResQGard® (pour patient avec une ventilation spontanée)	CirQlator® (pour patient sans ventilation spontanée)
<i>Indication</i>			
Augmentation de la circulation pendant la réanimation cardiopulmonaire	Oui [31–33,35] ^a	NC	Oui [42,44] ^b
Augmentation de la circulation lors des hypotensions liées à une hypovolémie	NC	Oui [8,11,15,23,30,34,40,41,54–56] ^a	Oui [49,50] ^a
		[12–14] ^b	[21,43,48] ^b
Augmentation de la circulation lors de l'hypotension orthostatique	NC	Oui [11,18,39,40,57] ^a	NC
Augmentation de la circulation lors des hypotensions liées à un sepsis	NC	Oui [30] ^a	Probable, mais absence de donnée clinique [46] ^b
Augmentation de la circulation lors des hypotensions secondaires à une déshydratation	NC	Oui [30] ^a	Probable, mais absence de donnée clinique
Augmentation de la circulation lors des hypotensions secondaires à hyperthermie maligne	NC	Probable, mais absence de donnée clinique [55] ^b	Probable, mais absence de donnée
Augmente la pression cérébrale par diminution de la pression intracrânienne	Inconnu	Inconnu	Oui [51] ^a
			[19,46,47] ^b
Hémorragie non contrôlée	NC	Probable, mais absence de donnée clinique [14] ^b	Inconnu
<i>Contre-indications</i>			
Insuffisance cardiaque aiguë	NC	Oui	Inconnu
Hypertension artérielle systémique	NC	Oui	Probable, mais absence de donnée clinique
Hypertension artérielle pulmonaire	NC	Oui	Inconnu
Difficulté respiratoire	NC	Oui	NC
Ventilation spontanée	Oui	Non	Oui
Lésion pulmonaire aiguë	NC	Oui	Oui
Traumatisme thoracique pénétrant	Oui	Oui	Oui
Hypoxémie malgré la supplémentation en O ₂	NC	Oui	Inconnu
<i>Critères d'arrêt de l'utilisation</i>			
Retour à une circulation spontanée	Oui	NC	NC
Stabilité hémodynamique et cause de l'hypotension disparue	Oui	Oui	Oui
Reprise d'une ventilation spontanée	Oui	NC	Oui

NC : non concerné.

^a Étude clinique.^b Étude animale.

préserve la PAM et diminue la PIC serait bénéfique chez de tels patients. Enfin, cette stratégie évite les surcharges potentielles de la perfusion de cristalloïdes, l'hémodilution, les coagulopathies, l'œdème cérébral, et le syndrome des loges. Le **Tableau 1** récapitule les indications et contre-indications de la respiration à travers un faible niveau de résistance inspiratoire.

4. Conclusion

Un mécanisme commun de la mortalité des arrêts cardiaques et des hémorragies est un remplissage cardiaque insuffisant, de sorte que toute thérapie qui augmente le retour veineux devrait diminuer la mortalité. L'augmentation de la PIT négative pendant l'inspiration spontanée est connue depuis plus de 50 ans comme un mécanisme naturel pour améliorer le retour veineux et le remplissage cardiaques [7,52]. Profitant de la relation fondamentale entre physiologies respiratoires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, il est possible d'exploiter ces processus naturels et de créer un plus grand vide dans le thorax lors de chaque inspiration spontanée et par conséquent améliorer le retour veineux et la précharge. Bien que la technologie des VII ait été initialement conçue comme un complément pour la RCP, il est devenu un outil intéressant pour la recherche et la clinique permettant d'améliorer la circulation pendant la respiration spontanée, en particulier en cas d'hypotension secondaire à une hypovolémie centrale.

Note : Cette mise au point est fondée en partie sur une publication récente par le Dr Convertino [53].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. JAMA 1960;173:1064–7.
- [2] Lurie KG, Lindo C, Chin J. Cpr: the p stands for plumber's helper. JAMA 1990;264: 1661.
- [3] Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, Clark L, Chikani V, Donahue D, et al. Gasping during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. Circulation 2008;118:2550–4.
- [4] Berger S. Gasping, survival, and the science of resuscitation. Circulation 2008;118:2495–7.
- [5] Kentsch M, Stendel M, Berkel H, Mueller-Esch G. Early prediction of prognosis in out-of-hospital cardiac arrest. Intensive Care Med 1990;16: 378–83.
- [6] Srinivasan V, Nadkarni VM, Yannopoulos D, Marino BS, Sigurdsson G, McKnite SH, et al. Spontaneous gasping decreases intracranial pressure and improves cerebral perfusion in a pig model of ventricular fibrillation. Resuscitation 2006;69:329–34.
- [7] Moreno AH, Burchell AR, Van der Woude R, Burke JH. Respiratory regulation of splanchnic and systemic venous return. Am J Physiol 1967;213:455–65.
- [8] Convertino VA, Ratliff DA, Ryan KL, Cooke WH, Doerr DF, Ludwig DA, et al. Effects of inspiratory impedance on the carotid-cardiac baroreflex response in humans. Clin Auton Res 2004;14:240–8.
- [9] Convertino VA, Ratliff DA, Ryan KL, Doerr DF, Ludwig DA, Muniz GW, et al. Hemodynamics associated with breathing through an inspiratory impedance threshold device in human volunteers. Crit Care Med 2004;32:S381–6.
- [10] Idris AH, Convertino VA, Ratliff DA, Doerr DF, Lurie KG, Gabrielli A, et al. Imposed power of breathing associated with use of an impedance threshold device. Respir Care 2007;52:177–83.

- [11] Convertino VA, Cooke WH, Lurie KG. Inspiratory resistance as a potential treatment for orthostatic intolerance and hemorrhagic shock. *Aviat Space Environ Med* 2005;76:319–25.
- [12] Lurie KG, Zielinski TM, McKnite SH, Idris AH, Yannopoulos D, Raedler CM, et al. Treatment of hypotension in pigs with an inspiratory impedance threshold device: a feasibility study. *Crit Care Med* 2004;32:1555–62.
- [13] Marino BS, Yannopoulos D, Sigurdsson G, Lai L, Cho C, Redington A, et al. Spontaneous breathing through an inspiratory impedance threshold device augments cardiac index and stroke volume index in a pediatric porcine model of hemorrhagic hypovolemia. *Crit Care Med* 2004;32:S398–405.
- [14] Sigurdsson G, Yannopoulos D, McKnite SH, Sondeen JL, Benditt DG, Lurie KG. Effects of an inspiratory impedance threshold device on blood pressure and short term survival in spontaneously breathing hypovolemic pigs. *Resuscitation* 2006;68:399–404.
- [15] Convertino VA, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Idris AH, Metzger A, et al. Inspiratory resistance maintains arterial pressure during central hypovolemia: implications for treatment of patients with severe hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1145–52.
- [16] Convertino VA, Ratliff DA, Crissey J, Doerr DF, Idris AH, Lurie KG. Effects of inspiratory impedance on hemodynamic responses to a squat-stand test in human volunteers: implications for treatment of orthostatic hypotension. *Eur J Appl Physiol* 2005;94:392–9.
- [17] Cooke WH, Ryan KL, Convertino VA. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *J Appl Physiol* 2004;96:1249–61.
- [18] Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Kuusela TA, Convertino VA. Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *J Physiol* 2009;587:4987–99.
- [19] Yannopoulos D, McKnite SH, Metzger A, Lurie KG. Intrathoracic pressure regulation for intracranial pressure management in normovolemic and hypovolemic pigs. *Crit Care Med* 2006;34:S495–500.
- [20] Guerci AD, Shi AY, Levin H, Tsitlik J, Weisfeldt ML, Chandra N. Transmission of intrathoracic pressure to the intracranial space during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circ Res* 1985;56:20–30.
- [21] Yannopoulos D, Metzger A, McKnite S, Nadkarni V, Aufderheide TP, Idris A, et al. Intrathoracic pressure regulation improves vital organ perfusion pressures in normovolemic and hypovolemic pigs. *Resuscitation* 2006;70:445–53.
- [22] Aufderheide TP, Lurie KG. Vital organ blood flow with the impedance threshold device. *Crit Care Med* 2006;34:S466–73.
- [23] Rickards CA, Ryan KL, Cooke WH, Lurie KG, Convertino VA. Inspiratory resistance delays the reporting of symptoms with central hypovolemia: association with cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R243–50.
- [24] Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1526–30.
- [25] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98–104.
- [26] Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005;9:S3–8.
- [27] Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9:S9–12.
- [28] Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009;37:1408–15.
- [29] Segal N, Rees J, Convertino VA, Metzger A, Zarama D, Voulgaropoulos L, et al. Improving microcirculation with intrathoracic pressure regulation in a porcine model of hemorrhage. *Resuscitation* 2011;82:S16–22.
- [30] Smith SW, Parquette B, Lindstrom D, Metzger AK, Kopitzke J, Clinton J. An impedance threshold device increases blood pressure in hypotensive patients. *J Emerg Med* 2011;41:549–58.
- [31] Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, Martin D, Gueugniaud PY, Petit JL, et al. Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression–decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;61:265–71.
- [32] Pirrallo RG, Aufderheide TP, Provo TA, Lurie KG. Effect of an inspiratory impedance threshold device on hemodynamics during conventional manual cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:13–20.
- [33] Wolcke BB, Mauer DK, Schoefmann MF, Teichmann H, Provo TA, Lindner KH, et al. Comparison of standard cardiopulmonary resuscitation versus the combination of active compression–decompression cardiopulmonary resuscitation and an inspiratory impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:2201–5.
- [34] Lindstrom D, Parquette B. Use of an impedance threshold device increases blood pressure in spontaneously breathing hypotensive patients. *Prehosp Emerg Care* 2009;13:99–100.
- [35] Lurie KG, Voelckel WG, Zielinski T, McKnite S, Lindstrom P, Peterson C, et al. Improving standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve in a porcine model of cardiac arrest. *Anesth Analg* 2001;93:649–55.
- [36] Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, Aufderheide T, Voelckel W. Use of an inspiratory impedance valve improves neurologically intact survival in a porcine model of ventricular fibrillation. *Circulation* 2002;105:124–9.
- [37] Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, Mahoney BD, Swor RA, Domeier RM, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression–decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial. *Lancet* 2011;377:301–11.
- [38] Plaisance P, Soleil C, Lurie KG, Vicaut E, Ducros L, Payen D. Use of an inspiratory impedance threshold device on a facemask and endotracheal tube to reduce intrathoracic pressures during the decompression phase of active compression–decompression cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2005;33:990–4.
- [39] Melby DP, Lu F, Sakaguchi S, Zook M, Benditt DG. Increased impedance to inspiration ameliorates hemodynamic changes associated with movement to upright posture in orthostatic hypotension: a randomized blinded pilot study. *Heart Rhythm* 2007;4:128–35.
- [40] Convertino V, Cooke WH, Lurie K. Restoration of central blood volume: application of a simple concept and simple device to counteract cardiovascular instability in syncope and hemorrhage. *J Gravitat Physiol* 2005;12:P55–60.
- [41] Parsons D, Convertino V, Idris A, Smith S, Lindstrom D, Parquette B, et al. The impedance threshold device (itd-7) – a new device for combat casualty care to augment circulation and blood pressure in hypotensive spontaneously breathing warfighters. *J Spec Oper Med* 2009;9:49–53.
- [42] Yannopoulos D, Nadkarni VM, McKnite SH, Rao A, Kruger K, Metzger A, et al. Intrathoracic pressure regulator during continuous-chest-compression advanced cardiac resuscitation improves vital organ perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Circulation* 2005;112:803–11.
- [43] Yannopoulos D, McKnite S, Metzger A, Lurie KG. Intrathoracic pressure regulation improves 24-hour survival in a porcine model of hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2007;104:157–62.
- [44] Yannopoulos D, Aufderheide TP, McKnite S, Kotsifas K, Charris R, Nadkarni V, et al. Hemodynamic and respiratory effects of negative tracheal pressure during cpr in pigs. *Resuscitation* 2006;69:487–94.
- [45] Cinel I, Goldfarb R, Carcasses A, Jasti P-C, Knob C, Parrillo JE, et al. Intrathoracic pressure regulation augments cardiac index in porcine peritonitis [abstract]. *Crit Care Med* 2008;36:A6.
- [46] Metzger A, Matsuura T, McKnite S, Lurie K. The intrathoracic pressure regulator improves cerebral perfusion pressures and carotid blood flow in a porcine model of traumatic brain injury. *Circulation* 2008;118:664.
- [47] Kwon Y, Metzger A, Matsuura A, McKnite S, Yannopoulos D, Lurie K. Prolonged treatment with the intrathoracic pressure regulator improves cerebral perfusion pressure and decreases intracranial pressure without compromising lung function in a porcine model of traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010;13:S183.
- [48] Metzger A, Matsuura T, McKnite S, Marino B, Nadkarni V, Lurie K, et al. The intrathoracic pressure regulator improves hemodynamics and 24-hour survival in a pediatric porcine model of severe hemorrhagic shock. *Circulation* 2010;122 [Abstract 10].
- [49] Birch M, Beebe D, Kwon Y, Loushin M, Belani KG, Castro C, et al. A novel intrathoracic pressure regulator improves hemodynamics in hypotensive patients during surgery. *Circulation* 2010;122 [Abstract 27].
- [50] Huffmyer JL, Groves DS, Scalzo DC, DeSouza DG, Littlewood KE, Thiele RH, et al. The effect of the intrathoracic pressure regulator on hemodynamics and cardiac output. *Shock* 2011;35:114–6.
- [51] Nemergut EC, Thiele RH, Kiehna E, Huffmyer JL, Scalzo DC. The intrathoracic pressure regulator to lower icp in patients with altered intracranial elastance. *San Diego: American Society of Anaesthesiologists; 2010 [Annual Meeting: A209; October 16]*.
- [52] Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957;189:609–15.
- [53] Convertino VA, Ryan KL, Rickards CA, Glorsky SL, Idris AH, Yannopoulos D, et al. Optimizing the respiratory pump: Harnessing inspiratory resistance to treat systemic hypotension. *Respir Care* 2011;56:846–57.
- [54] Ryan KL, Cooke WH, Rickards CA, Lurie KG, Convertino VA. Breathing through an inspiratory threshold device improves stroke volume during central hypovolemia in humans. *J Appl Physiol* 2008;104:1402–9.
- [55] Voelckel WG, Yannopoulos D, Zielinski T, McKnite S, Lurie KG. Inspiratory impedance threshold device effects on hypotension in heat-stroked swine. *Aviat Space Environ Med* 2008;79:743–8.
- [56] Rickards CA, Cohen KD, Bergeron LL, Burton L, Khatri PJ, Lee CT, et al. Inspiratory resistance, cerebral blood flow velocity, and symptoms of acute hypotension. *Aviat Space Environ Med* 2008;79:557–64.
- [57] Convertino VA, Ratliff DA, Eisenhower KC, Warren C, Doerr DF, Idris AH, et al. Inspiratory impedance effects on hemodynamic responses to orthostasis in normal subjects. *Aviat Space Environ Med* 2006;77:486–93.